

氏 名	上 田 晃 三
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3454 号
学位授与の日付	平成19年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	PTH has the potential to rescue disturbed bone growth in achondroplasia (PTHには軟骨無形成症の骨成長障害を改善する可能性がある)
論文審査委員	教授 木股 敬裕 教授 大塚 愛二 准教授 三谷 茂

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

軟骨無形成症(Ach)は四肢短型低身長之最も多い原因であり、線維芽細胞増殖因子受容体 3 型(FGFR3)の持続的活性化を生じる点突然変異がこの関連疾患の原因である。Ach 型変異 FGFR3 により、軟骨培養細胞において、PTH と同じ受容体を介する PTHrP の発現低下に基づくアポトーシスが誘導されることと、PTHrP によりこのアポトーシスが抑制されることを以前報告した。

組織レベルでの効果を検討するため、胎生 15 日齢の Ach モデルマウスの大腿骨を器官培養し、PTH 添加による形態および組織変化を評価検討した。

Ach モデルマウスでは野生型と比較し骨伸長の減少を認めた。PTH の添加により Ach では骨伸長の改善を認め、これには軟骨細胞の分化およびアポトーシスの抑制が関与していた。活性型変異 FGFR3 の作用を PTH が打ち消すことが器官培養において示され、PTH の軟骨無形成症治療薬としての可能性が示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

軟骨無形成症(Ach)は難知性疾患であり、現在その治療にGHが用いられているが、多くの課題を残している。研究者は、Ach の原因である FGFR3 が副甲状腺ホルモン関連ペプチド (PTHrP) の発現を抑制することで軟骨細胞のアポトーシスを誘導することに注目し、その PTHrP と類似した構造を有する PTH を利用して、Ach マウスモデルの実験を行った。その結果、*in vitro* において野生型と比較し、明らかに PTH が軟骨細胞のアポトーシスを阻害することを証明した。

本実験は、今後 *in vivo* へと展開していくことになるが、Ach の新たな治療薬としての PTH の可能性を大きく示したことになる。臨床への応用も十分に示唆され、非常に重要な研究であると考えられる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。